INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA EM 15 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 24 ESTUDOS E 29 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, *open-label*, com 150 pacientes adultos com COVID-19. Dessa forma, 75 pacientes receberam hidroxicloroquina com tratamento padrão e outros 75 receberam somente o tratamento padrão. O desfecho primário foi a conversão negativa de SARS-CoV-2 em 28 dias. No geral, a taxa de conversão negativa de SARS-CoV-2 entre os pacientes designados para receber tratamento padrão mais HCQ foi de 85,4% (IC 95%: 73,8% – 93,8%), semelhante à do grupo tratamento padrão 81,3% (IC 95%: 71,2% – 89,6%) em 28 dias. O tempo de conversão negativo não diferiu entre o grupo tratamento padrão mais HCQ e o grupo tratamento padrão (mediana 8 dias vs. 7 dias; HR = 0,846; IC95%: 0,580 – 1,234; P = 0,341). A taxa de alívio dos sintomas e o tempo para alívio dos sintomas foram similares entre os grupos. Os autores relataram que “a eficácia da HCQ no alívio dos sintomas (RR = 8,83, IC 95%: 1,09 – 71,3) ficou mais evidente quando os efeitos de confusão de outros agentes antivirais foram removidos na análise posterior”. No entanto, não foi observada diferença significativa na melhora dos sintomas em outras análises de subgrupos. No total, 21 pacientes (30%) que receberam HCQ relataram eventos adversos, proporção significativamente (P = 0,001) maior do que aqueles (7 pacientes, 8,8%) relatados no grupo tratamento padrão.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pelo risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, 4 domínios tiveram baixo risco de viés (geração de sequência aleatória, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés). No entanto, o estudo apresentou alto risco de viés no que se refere a falta de cegamento de participantes, profissionais e avaliadores de desfecho. Ademais, teve risco de viés incerto na ocultação de alocação. Essa avaliação indica qualidade metodológica moderada, sendo que esses fatores podem afetar a interpretação dos dados. Principalmente porque, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos nas análises iniciais, indicando falta de eficácia de hidroxicloroquina, os autores destacam somente os resultados positivos. Ademais, a análise estatística precisaria de 360 pacientes para ser adequada, de acordo com os autores, e somente 150 pacientes foram analisados.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO *IN SILICO* \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Por meio de modelos de farmacocinéticos e farmacodinâmicos, os autores estimaram algumas concentrações de hidroxicloroquina (HCQ) que pudessem provocar o declínio viral de SARS-CoV-2 de maneira segura. A concentração de 400 mg de HCQ, por dia, não oferece benefícios substanciais ao tratamento. No entanto, a administração de 400 mg de HCQ duas vezes ao dia ou de 800 mg em única dose, poderiam ser tolerados com segurança e reduziriam a carga viral de SARS-CoV-2, melhorando os resultados do tratamento. Doses mais altas de HCQ, de até 800 mg duas vezes ao dia, podem resultar em taxas ainda mais rápidas de declínio viral, mas informações de segurança para essas doses altas são limitadas.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática. Para melhor definir as concentrações efetivas de HCQ para o tratamento de COVID-19, os autores levantaram todos os dados disponíveis de estudos *in vitro* e clínicos usando HCQ para COVID-19. Com o auxílio de modelos de predição de farmacocinética e farmacodinâmica, os autores avaliaram a relação das dosagem de HCQ e o declínio viral da SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *REINO UNIDO*

Muitas propostas de terapia para COVID-19 são baseadas em investigações *in vitro*, estudos pré-clínicos ou clínicos de vírus semelhantes ao SARS-CoV-2 (por exemplo, SARS-CoV-1) ou não (HIV). No entanto, os resultados promissores nos testes in-vitro ou pré-clínicos nem sempre alcançam o mesmo sucesso nas fases seguintes. Este fato também se repetiu com a cloroquina e a hidroxicloroquina em vários estudos. Deste modo, os autores acreditam que a prevenção por uma vacina ou tratamento com medicamentos direcionados a estruturas específicas do vírus têm mais probabilidade de sucesso do que medicamentos antigos que podem funcionar em laboratório, mas não possuem segurança e eficácia no uso clínico.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Embora seja uma crítica pontual ao cenário atual, os autores utilizaram apenas dados de dois medicamentos.

HIDROXICLOROQUINA E IVERMECTINA

CARTA AO EDITOR \ *ITÁLIA*

A hidroxicloroquina (HCQ) e a ivermectina podem mostrar uma ação sinérgica se administradas simultaneamente tanto para quimioprofilaxia quanto para tratamento da COVID-19. O argumento se fundamenta no conhecimento atual sobre estas drogas, sendo que a HCQ demonstrou efeitos antivirais nos estágios pré e pós-infecção. Um de seus efeitos é o bloqueio da fusão do vírus com a célula hospedeira, além de contribuir para a supressão da “tempestade de citocinas”, responsável pela progressão da doença para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Estudos *in vivo* estão em andamento para avaliar sua eficácia no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. A ivermectina por sua vez exibiu uma atividade antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro* com uma dose única do medicamento, controlando a replicação viral em 24 a 48 horas. No entanto, ressalta-se que nenhum estudo com ivermectina *in vivo* já foi realizado. Os autores levantam a hipótese de que HCQ e ivermectina poderiam atuar sinergicamente, sendo que a HCQ seria uma barreira inibindo a entrada do vírus na célula hospedeira, enquanto a ivermectina teria o papel de reduzir a replicação viral. Se a primeira barreira falhasse, as duas drogas poderiam então ser usadas de maneira combinada.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 4/6 critérios avaliados, o que reflete moderada qualidade metodológica. Os autores constroem uma posição teórica sobre o uso combinado de HCQ e ivermectina, porém utilizam fonte restrita de referências para sustentar sua opinião.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *BRASIL*

O estudo traz informações sobre aspectos toxicológicos da hidroxicloroquina (HCQ), que seria um derivado menos tóxico que a cloroquina (CQ), além de ter produzido melhores resultados na inibição do SARS-CoV-2 em testes preliminares. Os autores alertam que a lenta excreção dessas drogas faz com que o monitoramento pós-uso também seja avaliado, em razão de efeitos toxicológicos tardios. O artigo se fundamenta em poucos estudos sobre a toxicidade, um deles foi uma revisão sistemática com mais de 16 mil participantes com doenças reumáticas, sendo que os efeitos tóxicos de cardiomiopatia e neuropatia não foram confirmados. A outra revisão apontou que efeitos cardíacos são raros, embora graves. Retinopatia aconteceria em menos de 2% dos casos e estaria associada ao uso prolongado. O autor ressalta que as doses utilizadas para tratamento da COVID-19 são bem mais elevadas que as empregadas no tratamento da artrite reumatoide, e que alguns cuidados são necessários antes do seu uso, tais como investigar o uso anterior do medicamento, monitorar pacientes com ou sem problemas cardíacos ou de visão, avaliar interações medicamentosas, e estar atento para o fato de que doses cumulativas acima de 2,3 mg/kg/dia são consideradas de alto risco.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. É importante discutir sobre a toxicidade da HCQ e CQ no tratamento da COVID-19, no entanto, o autor mencionou apenas estudos favoráveis sob o aspecto de toxicidade, tendo como referência pacientes de artrite reumatoide que fazem uso prolongado, embora faça uma alerta de que doses maiores são utilizadas para COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de artigo de opinião que traz uma reflexão sobre a aprovação rápida de medicamentos para a COVID-19 pelo FDA. Mesmo em caso de emergência, os autores defendem que padrões científicos e agilidade podem estar alinhados. É discutido principalmente a indicação *off-label* da hidroxicloroquina que pode limitar o acesso a droga para pacientes que fazem uso contínuo do medicamento para tratamento de artrite reumatoide ou lúpus. Milhares de pacientes da COVID-19 agudos poderiam ser rapidamente incluídos em ensaios clínicos pragmáticos, proporcionando resultados clínicos mais relevantes em curto prazo. Logo que resultados de ensaios clínicos estejam disponíveis, o FDA poderá revisar os dados e

fornecer uma decisão de aprovação em dias ou semanas, pois a agência já estabeleceu um Programa de Aceleração de Tratamento de Coronavírus. Os autores alertam que aprovação rápida de drogas para tratamento da COVID-19 pelo FDA, com base em evidências fracas, pode deixar como legado danos no processo de avaliação de medicamentos nos EUA.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 6/6 critérios avaliados, o que reflete excelente qualidade metodológica. Trata-se de reflexão sobre uso *off label* da hidroxicloroquina, e o rigor que orgãos de regulação norte americanos devem ter na aprovação para tratamento da COVID-19, tendo em vista que os ensaios clínicos ainda não forneceram os resultados necessários para sua indicação.

CLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *CHINA*

Os autores descrevem cuidados farmacêuticos para o uso de fosfato de cloroquina (FC) na população idosa. A concentração da droga é mantida por um longo tempo no corpo, pois a taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 55% e a meia-vida é de 2,5 a 10 dias. De acordo com o Instituto de Virologia de Wuhan, Academia Chinesa de Ciências, a dose letal de fosfato de cloroquina em adultos é de 2-4 g e as doses devem ser monitoradas durante o período de tratamento. As reações adversas a esse medicamento envolvem quase todos os sistemas do corpo e podem ser mais graves em idosos, que muitas vezes têm comorbidades hepáticas e/ou renais. É importante realizar um ECG antes de iniciar a administração da cloroquina, e proibir o uso desse medicamento com outros que prolongam o intervalo QTc (quinolonas e macrolídeos) e em pacientes com arritmia e outras doenças cardíacas. A avaliação dos parâmetros bioquímicos deve ser constante a fim de garantir a segurança durante o tratamento. É importante evitar o uso concomitante de três ou mais antivirais, inclusive o fosfato de cloroquina.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica do artigo de opinião, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos, o que indica uma boa qualidade metodológica. Os autores usam dados do programa de diagnóstico e tratamento da pneumonia causada pelo novo coronavírus e de estudos recentes. Descreve a importância de ter uma atenção especial ao uso do fosfato de cloroquina, por sua toxicidade, na população idosa. Descreve os eventos adversos desse medicamento e alerta sobre o uso de medicações concomitantes que podem gerar efeitos adversos. Alerta que se deve realizar exames bioquímicos, ECG e exames de acuidade visual.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO \ *COREIA DO SUL*

Trata-se do relato de dois casos de pacientes graves com COVID-19 com síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que apresentaram evolução clínica favorável após a infusão com plasma

convalescente. O primeiro caso era um homem de 71 anos, o segundo uma mulher de 67 anos, hipertensa. Ambos os casos receberam lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina, mas apresentaram febre persistente, hipoxemia rapidamente agravada e infiltração bilateral progressiva. Não foi feito uso de corticosteroides desde o início do tratamento, porém foi administrada metilprednisolona intravenosa imediatamente antes da infusão de plasma convalescente em ambos os casos. A metilprednisolona foi administrada um dia e dois dias antes da infusão no caso 1 e no caso 2, respectivamente. O plasma convalescente foi administrado após 22 dias do início dos sintomas no Caso 1 e 7 dias no Caso 2, respectivamente. Os parâmetros sanguíneos laboratoriais e de oxigenação mostraram melhora rápida logo após a administração de corticosteroide, mesmo antes da infusão de plasma convalescente. Após a infusão de plasma convalescente, os pacientes apresentaram melhor oxigenação e radiografia de tórax com diminuição de marcadores inflamatórios e cargas virais.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 5/8 critérios avaliados. Como principal limitação, os autores não avaliaram a titulação de anticorpos neutralizantes do plasma convalescente, o que dificulta a replicação do protocolo utilizado.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O autor oferece uma visão ampla sobre a necessidade de imunização de rebanho. Para isso, indica que a terapia de transferência de plasma convalescente é a técnica com maior probabilidade de desfechos positivos, tendo em vista que outras possibilidades, como o uso de cloroquina e azitromicina, parecem estar longe de um entendimento sobre sua eficácia no combate a COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisão narrativa. O artigo não demonstra uma revisão satisfatória sobre estudos e achados do efeito da utilização de plasma convalescente. Os achados são superficiais no que se refere à contribuição que a ciência em saúde tem desenvolvido ao longo da pandemia de COVID-19.

IMUNOGLOBULINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Um estudo multicêntrico de coorte retrospectiva desenvolvido na China testou a eficácia clínica da administração intravenosa de imunoglobulina (IgG). Foram analisados dados de 325 pacientes, incluindo casos severos e críticos de COVID-19 e verificando o tempo decorrido nos casos que levaram a óbito. Deste total de pacientes, 174 casos foram tratados com administração intravenosa de imunoglobulina e 151 não receberam esse tratamento. Analisando uma série de marcadores inflamatórios, os resultados indicam diminuição da resposta inflamatória e melhora da função de alguns órgãos de pacientes considerados em estado crítico. O estudo conclui que a administração

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

intravenosa de imunoglobulina pode melhorar o prognóstico de pacientes com COVID-19 em estado crítico. Contudo, os resultados apontam que somente administração no início do tratamento contra a COVID-19 podem obter resultados positivos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 6 de 10 critérios aplicáveis, refletindo qualidade metodológica entre média e boa. Foram aplicadas técnicas estatísticas para se contornar possíveis vieses. Uma fragilidade observada diz respeito às diferentes doses e tempo de administração de imunoglobulinas em diferentes unidades médicas, representando falta de controle de algumas variáveis mensuradas. Considerando essas colocações, os autores apontam que com base em seus achados devem ser realizados estudos de controles randomizados. Por último, destaca-se que se trata de um estudo que ainda não passou por revisão, portanto seus achados devem ser interpretados com cautela.

IMUNOGLOBULINA

COORTE RETROSPECTIVA \CHINA

O estudo observou retrospectivamente a relação entre o prognóstico de pacientes com pneumonia grave e crítica por COVID-19 e a terapia adjuvante da imunoglobulina. Foram revisados 58 prontuários de pacientes com COVID-19 grave ou crítica, e o desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias. Todos os pacientes receberam tratamento de suporte com oxigênio, Arbidol (umifenovir) e moxifloxacino. Ademais, receberam heparina, e, quando a contagem de linfócitos diminuiu para menos do que 0,5 x 10ˆ9/L ao dia, receberam imunoglobulina intravenosa. Outros tratamentos administrados conforme necessidade foram timosina e glicocorticoides. Os grupos de comparação foram: recebeu imunoglobulina depois de 48 h e antes de 48 h após a admissão. Um total de 23 de 58 pacientes morreram em 28 dias: 7 no grupo ≤ 48 h e 16 no grupo> 48 h. Houve diferença estatisticamente significante na mortalidade entre os dois grupos. O tempo de permanência no hospital do grupo ≤ 48 h foi significativamente menor do que no grupo> 48 h (11,50 ± 1,030 vs 16,96 ± 1,620 dias) e o tempo de permanência na UTI do grupo ≤48 h também foi significativamente menor do que o grupo > 48 h (9.533 ± 1.089 vs 13.50 ± 1.632 dias). A proporção de pacientes que necessitam de ventilação mecânica no grupo ≤ 48 h também foi significativamente menor (6,67% vs 32,14%). Nesse estudo, o tratamento com imunoglobulina dentro de 48 horas após a internação não apenas reduziu o uso do ventilador, mas também reduziu o tempo de internação hospitalar e na UTI, melhorando a mortalidade em 28 dias.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o instrumento *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7/11 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica moderada. Trata-se de um relato de coorte *pre-print*, isto é, que não passou por revisão por pares. Além disso, os autores não identificaram os possíveis fatores de confusão, nem declararam como lidar com eles. Ademais, o plano de análise estatística não foi detalhado.

CORTICOSTEROIDE

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE \ CHINA

Revisão Sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a influência de corticosteroides em pacientes com pneumonia por coronavírus. Foram incluídos 15 artigos: 11 de infecção por SARS-CoV, 2 por MERS-CoV e 2 por SARS-CoV-2. Logo, a maior parte dos estudos incluídos foram para outros tipos de coronavírus. Os estudos incluídos para a meta-análise, pela falta de estudos clínicos, foram com baixo nível de evidência. O resultado deste estudo indicou que pacientes em condições severas da doença por coronavírus eram mais propensos a exigir terapia com corticosteroides. O mesmo resultado foi observado no subgrupo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. No entanto, o uso deste tratamento esteve associado a maior mortalidade, maior tempo de internação, maior taxa de infecção bacteriana e hipocalemia. Portanto, sua indicação requer cautela na COVID-19. Corticosteroides não são recomendados para pacientes em condições leves a moderadas da doença.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, houve 11/16 critérios atendidos, refletindo moderada qualidade metodológica. Uma limitação descrita pelo autor, é a ausência de um padrão para mensurar o tempo e a dosagem dos hormônios utilizados. Além disso, os efeitos dos corticosteroides podem ser influenciados por outras opções terapêuticas, como os antivirais. Esse estudo tem alto risco de viés de publicação.

METILPREDNISOLONA

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

A eficácia da metilprednisolona foi avaliada em 78 pacientes com COVID-19. No grupo teste, a baixa dose da terapia (40 mg por dia) não atrasou a depuração viral dos pacientes com COVID-19. Resultado similar foi alcançado em outro estudo retrospectivo na China.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 5/11 critérios. O estudo apresenta como limitações o tamanho amostral, a baixa controlabilidade dos dados e viés no processo de coleta de dados.

LOPINAVIR/RITONAVIR ASSOCIADO A ARBIDOL

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

O estudo avalia o efeito e a segurança em 16 pacientes com COVID-19 que usaram lopinavir/ritonavir e em 34 pacientes que usaram arbidol (umifenovir). O desfecho de eficácia foi avaliado no 14° dia após a admissão, no qual realizaram avaliação da carga viral. No grupo do lopinavir/ritonavir, a carga viral foi positiva em 44,1% (15/34) dos pacientes. No grupo do arbidol, a carga viral

foi indetectável em todos os pacientes. Um paciente do grupo arbidol apresentou ligeira elevação de ALT na admissão e três pacientes apresentaram o nível elevado de ALT na primeira semana, bem como três pacientes do grupo do arbidol. Nenhum dos pacientes desenvolveu pneumonia grave ou Síndrome respiratória aguda grave. Embora tenha limitações, esse estudo sugere que a monoterapia com arbidol é mais eficaz que o lopinavir/ritonavir no tratamento de COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6/11 critérios foram atendidos, o que indica uma baixa qualidade metodológica. O tamanho da amostra é sua principal limitação. A eficácia e a segurança devem ser avaliadas em estudos clínicos randomizados multicêntricos e, então, o arbidol poderá ou não ser indicado na prática clínica.

INIBIDORES DA VIA RHO QUINASE

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

Trata-se de uma breve revisão narrativa da literatura, na qual os autores relatam um possível papel de medicamentos inibidores da via Rho quinase, como o fasudil, em atenuar a lesão pulmonar em diferentes modelos de lesão pulmonar *in vivo* e *in vitro*. Relatam também efeitos anti-fibróticos dos inibidores da Rho quinase em modelos de fibrose pulmonar e uma ação sobre a expressão da ECA, alvo do SARS-CoV-2.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Apesar de trazer dados interessantes sobre o papel dos inibidores da via Rho quinase, esses são oriundos de estudos *in vitro* e pré-clínicos. Uma vez que não há ensaios clínicos com essas drogas, não é possível fazer nenhuma inferência sobre uma possível ação benéfica no tratamento da COVID-19.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \ *COREIA DO SUL E ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de estudo que avalia, com ferramentas de bioinformática e *deep learning*, o reposicionamento de fármacos para um possível tratamento da COVID-19. Dentre as várias drogas candidatas, reportam que a que possui o maior potencial inibidor é o atazanavir, seguida de remdesivir, efavirenz, ritonavir e dolutegravir.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

TALIDOMIDA

ARTIGO DE OPINIÃO \IRÃ

Trata-se de uma carta ao editor, na qual os autores manifestam a sua opinião quanto ao reposicionamento do fármaco Talidomida para o tratamento da COVID-19. Apontam que este medicamento tem ação de reduzir citocinas pró-inflamatórias em estudos *in vitro* e pré-clínicos e que reduziu a gravidade e a incidência de pneumonia pós-transplante pulmonar em modelos animais. Dadas essas evidências, os autores acreditam que a talidomida que poderia ser considerada para o tratamento da COVID-19 ou para avaliação em ensaios clínicos relacionados.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 3/6 critérios foram atendidos. Dessa forma, trata-se de um artigo de opinião mediano, que propõe o reposicionamento de um fármaco baseado somente em ensaios *in vitro* e pré-clínicos, sem qualquer evidência de uma possível resposta positiva para COVID-19 em humanos.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA \IRÃ

A terapia com células-tronco é um campo terapêutico promissor. Células-tronco mesenquimais (CTMs) são amplamente utilizadas no tratamento de diabetes tipo 2, doenças auto-imunes, lesão medular, entre outras. Esta terapia foi utilizada em três estudos na China com melhora significativa de todos os pacientes. Os resultados sugeriram que CTMs de cordão umbilical podem ser a opção ideal de tratamento isolado ou em combinação com outros moduladores imunológicos em pacientes com COVID-19.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. As limitações da terapia com CTMs são a imunogenicidade, fonte celular limitada e questões éticas.

REMDESIVIR

ESTUDO *IN VITRO* \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Neste artigo, os autores elucidam e comprovam, por meio de ensaios *in vitro*, o mecanismo de ação do remdesivir sobre o SARS-CoV-2. Trata-se de um pró-fármaco que necessita de ativação intracelular para sua forma ativa fosforilada, o remdesivir tri fosfato (RDV-TP). Em sua forma ativada, o remdesivir (RDV-TP) se torna um análogo nucleotídico semelhante a adenosina tri fosfato (ATP), e é usado como “falso” substrato pela enzima RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). A RdRp é necessária ao vírus, pois é ela quem sintetiza nova cadeia de RNA viral, a partir de seu material genético (fita simples de RNA). Ao inibir a RdRp, o RDV-TP inibe o processo de replicação viral, expressando, assim, sua atividade antiviral.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica para estudos *in vitro*. Contudo, observa-se que o artigo está bem detalhado, com extensa referência bibliográfica, coerente com o trabalho desenvolvido. Todas as etapas dos ensaios, materiais utilizados e resultados foram descritos de forma clara. Portanto considera-se que o artigo possui boa qualidade metodológica.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \PAQUISTÃO

Por meio de métodos computacionais de design de fármacos, os pesquisadores identificaram 5 inibidores da protease (essencial para a replicação viral) a partir de medicamentos antivirais aprovados pelo FDA: Remdesivir, Saquinavir e Darunavir (origem sintética), derivados cumarínicos e flavonas (origem natural). Os autores concluem que a triagem e o redirecionamento de medicamentos antivirais já aprovados podem fornecer uma abordagem rápida para identificar novos tratamentos contra a infecção por SARS-CoV-2.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo *in silico*. O artigo está bem detalhado metodologicamente, com referências bibliográficas coerentes com o trabalho realizado pelos autores. Estudos mais aprofundados (*in vitro* e *in vivo*) precisam ser realizados para se comprovar a eficácia e segurança desses fármacos identificados, em uma possível terapia contra a COVID-19. Alguns fármacos triados nesse estudo já estão em fase clínica de investigação, como o remdesivir.

ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TECIDUAL – TPA

ARTIGO DE OPINIÃO \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

O estudo discute uma abordagem de uso compassivo de uma proteína ativadora de plasminogênio tecidual (tPA) para tratamento da COVID-19. Essa droga teria eficácia na lise de coágulos que se formam nos pulmões. Alguns estudos em animais e um estudo em humanos demonstraram que aqueles tratados com tPA tiveram redução de mortalidade, aumento na pO2 arterial e uma diminuição na pCO2 arterial, em comparação com controles não tratados, apesar de nenhum deles incluir Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) induzida por vírus. Para a COVID-19, a dose, via de administração e duração do tratamento ainda não foram definidas, porém com base na experiência do uso de tPA para tratamento agudo de AVC e infartos do miocárdio, a administração intravenosa pode ser elegível. São propostas a administração de 25 mg de tPA/2 h, seguida por uma infusão de 25 mg de tPA administrada nas 22 horas subsequentes, com uma dose que não exceda 0,9 mg / kg. Os mesmos critérios de exclusão atualmente em vigor para o tratamento de AVC e infarto do miocárdio podem ser usados, com os respondentes mantidos por algum período de tempo em uma infusão de heparina após a conclusão do tratamento. Os candidatos ideais para este tratamento seriam aqueles com SRAG por COVID-19 que têm uma relação P / F <50 e um pCO2> 60 apesar do posicionamento prono e do suporte ventilatório mecânico máximo. Cenários onde não há mais capacidade de ventilação mecânica o tratamento pode ser apropriado para aqueles com deterioração pulmonar progressiva.[21]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 6/6 critérios avaliados, o que reflete excelente qualidade metodológica. Os autores reforçam que caso a terapia apresente bons resultados, vários benefícios serão obtidos para os indivíduos tratados e para a saúde pública, uma vez que os custos desta alternativa são baixos.

AURANOFINA

ESTUDO *IN VITRO* \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Foi investigada a ação antiviral da Auranofina sobre o SARS-CoV-2 (COVID-19). Por meio da quantificação do RNA viral em células infectadas em laboratório e da verificação da resposta imune comparando-se com amostras controle, o estudo demonstrou respostas significativas da Auranofina no combate ao vírus.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. O estudo verificou o aumento relativo de 4 variáveis relacionadas a resposta imune. É possível concluir que a Auranofina possa ser um candidato a terapia para COVID-19, sendo necessário estudos adicionais. O estudo ainda não passou por revisão por pares, e, portanto, deve ser analisado com cautela.

VACINA HEPATITE A

REVISÃO NARRATIVA \TURQUIA

Os autores acreditam que a resposta imune de indivíduos vacinados contra a Hepatite A pode ser fator protetivo contra a COVID-19. Os argumentos reunidos para sustentar essa hipótese são de que países onde Hepatite A é endêmica possuem maior cobertura vacinal para Hepatite A, e demonstraram menor incidência de COVID-19. Outro argumento, é que pacientes em tratamento para Hepatites, em um determinado hospital, representam uma população com baixa incidência de COVID-19. Outros ponto defendido pelos autores, é que as crianças com COVID-19 são em maioria menores de 12 meses, sendo que a vacina contra Hepatite é administrada entre 12 e 18 meses de idade. Por último, um cruzeiro em quarentena atracado no Japão, possuía a maior parte de tripulantes idosos vacinados contra Hepatite A, também apresentou número reduzido de pessoas com COVID-19.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Os autores mencionam que são necessários estudos clínicos para sustentar suas hipóteses. Uma análise crítica permite dizer que os autores não levaram em conta possíveis subnotificações nos países considerados com baixa incidência de COVID-19. Neste contexto, as inferências feitas no artigo devem ser tomadas com cautela e necessitam de maiores investigações.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Por meio de uma revisão da literatura científica, este estudo analisa o mecanismo de ocorrência e as estratégias de tratamento da tempestade inflamatória induzida pelo vírus SARS-CoV-2, na tentativa de fornecer orientações valiosas sobre medicamentos para o tratamento clínico da COVID-19. No artigo, foram discutidas e apresentadas várias classes de fármacos com potencial efeito de inibir a tempestade de citocinas, como por exemplo, interferon lambda (IFN-λ), corticosteroides, Imunoglobulina intravenosa (IGIV), antagonistas de IL-1 (Anakinra) e de IL-6 (tocilizumab), bloqueadores de TNF, Inibidores de IFN-αβ, cloroquina, ulinastatina, etc.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Embora o documento traga uma extensa revisão da literatura, não foram citadas as metodologias aplicadas na elaboração deste artigo. Vários dos medicamentos mencionados nesta revisão narrativa já se encontram sob investigação clínica para o tratamento da COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, *et al*. **Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.10.20060558. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/14/2020.04.10.20060558.abstract
2. Cremades MG, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, *et al*. **Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing**. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 14 April 2020 https://doi.org/10.1002/cpt.1856
3. Ferner RE, Aronson JK. **Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19**. BMJ 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432
4. Patrì A, Fabbrocini G. **Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment?** Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. [citado 15 de abril de 2020]; Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.017
5. Pereira BB. **Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review**. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B. 12 de abril de 2020;1–5.
6. Rome BN, Avorn J. **Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic**. N Engl J Med [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 15 de abril de 2020]; Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457
7. Sun X, Li S, Li K, Hu X. **Pharmaceutical are of chloroquine phosphate in elderly patients with coronavirus pneumonia (COVID-19)**. Aging Medicine. DOI: 10.1002/agm2.12104
8. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, *et al.* **Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea**. J Korean Med Sci. 2020 Apr 13;35(14):e149. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149.
9. Syal K. **COVID-19: Herd Immunity and Convalescent Plasma Transfer Therapy**. J Med Virol. 2020 Apr 13;. doi: 10.1002/jmv.25870. [Epub ahead of print]
10. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, *et al.* **Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Critical Patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.11.20061739. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.11.20061739.
11. Xie Y, Cao S, Li Q, Chen E, Dong H, Zhang W, *et al.* **Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19**. Journal of Infection (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044
12. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. **The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis**. J Infect. 2020 Apr 10;. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32283144.
13. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, *et al.* **Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19**. Journal of Infection. Apr 14, 2020;12:42. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.039
14. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, *et al.* **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19**. J Infect. 2020 Apr 10;. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32283143.

15. Abedi F, Rezaee R, Karimi G. **Plausibility of therapeutic effects of Rho kinase inhibitors against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (COVID-19)**. Pharmacol Res. 2020 Apr 10:104808. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104808.

16. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. **Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model**. Comput Struct Biotechnol J. 2020 Mar 30;18:784-790. doi: 10.1016/j.csbj.2020.03.025.

17. Dastan, F; Tabarsi, P; Marjani, M; Moniri, A; Hashemian, SM; Tavakoli-Ardakani, M; Saffaei, A. **Thalidomide against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Medicine with a Thousand Faces**. Ira J Pharm Res, Volume 19, Issue 1, Winter 2020, Page 1-2. DOI: 10.22037/IJPR.2020.113369.14259

18. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshirylajimi A. **Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future**. Stem Cell Reviews and Reports. https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w

19. Calvin J. Gordon, *et al*. **Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency**. https://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.RA120.013679

20. Khan SA, Zia K, Ashraf S, Uddin R, Ul-Haq Z. **Identification of Chymotrypsin-like Protease Inhibitors of SARS-CoV-2 Via Integrated Computational Approach**. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics (2020). DOI: 10.1080/07391102.2020.1751298

21. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS, *et al*. **Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)?** Journal of Trauma and Acute Care Surgery [Internet]. 9000; Publish Ahead of Print. Disponível em: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/publishahead/Is_There_a_Role_for_Tissue_Plasminogen_Activator.97967.aspx

22. Rothan H, Stone S, Natekar J, Kumari P, Arora K, Kumar M. **The FDA-approved gold drug Auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells**. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.14.041228. Available from: http://biorxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.14.041228.

23. Sarialioglu F, Burcu F, Apak B, Haberal M. **Can Hepatitis A Vaccine Provide Protection Against COVID-19?** Exp Clin Transplant. 2020;18(12):141–3.

24. Ye Q, Wang B, Mao J. **Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment**. Journal of Infection (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037

25. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 13

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (16 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 15/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04346147/Espanha	Antimalárico; Antivirótico	Hidroxicloroquina + Lopinavir/ritonavir	Hidroxicloroquina + imatinibe; Hidroxicloroquina + baricitinibe;	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
2	NCT04347512/França	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina; Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	LCMC Health
3	NCT04346667/ Paquistão	Antimalárico	Hidroxicloroquina; Cloroquina, como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Perseverance Research Center, LLC
4	NCT04347980/França	Antimalárico; Anti-inflamatório	Hidroxicloroquina + dexametasona	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Queen's Medical Centre
5	NCT04347889/EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina profilática	Vitamina C	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
6	NCT04345861/França	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina + placebo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Hackensack Meridian Health
7	NCT04346329/ Colômbia	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Tanta University
8	NCT04347031/ Federação Russa	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples; Antinflamatórios antireumáticos	Mefloquina; Hidroxicloroquina; Mefloquina + azitromicina com ou sem tocilizumabe	-	Inscrição por convite	15 de abril de 2020	Thomas Benfield
9	NCT04345991/França	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Thomas Jefferson University
10	NCT04347681/Arábia Saudita	Imunoterapia	Plasma convalescente	Pacientes pareados por idade e sexo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Cristina Avendaño Solá

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 15/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04346446/India	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	15 de abril de 2020	Orthosera Kft.
12	NCT04346368/China	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea	Placebo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Stony Brook University
13	NCT04347915/Coreia do Sul	Antiviral	Clevudina	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Baylor College of Medicine
14	NCT04348071/EUA	Antineoplásico	Ruxolitinib	Sem comparador	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Universidad Nacional de Colombia
15	NCT04346199/País não declarado	Antineoplásico	Acalabrutinib	Tratamento de suporte	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	University of Malaya
16	NCT04346615/EUA	Tratamento de enxaqueca	Vazegepant	Placebo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	NYU Langone Health
17	NCT04346355/Itália	Anti-inflamatórios anti-reumáticos	Tocilizumabe	Tratamento padrão	Recrutando	15 de abril de 2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
18	NCT04347174/India	Produto Biológico	Suspenção de Micobacterium morto por calor	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Johns Hopkins University
19	NCT04346797/França	Produto biológico	Eculizumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Raymond Chung
20	NCT04343976/EUA	Imunomodulador	Interferon lambda peguilado	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	14 de abril de 2020	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
21	NCT04345848/Suíça	Anticoagulante	Enoxaparina em duas doses para comparação	-	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Huoshenshan Hospital
22	NCT04347226/EUA	Terapia anti IL-8	BMS-986253	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 15/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
23	NCT04346277/Itália	Produto biológico	IC14, um anticorpo monoclonal contra CD14	Sem comparação	Disponível	15 de abril de 2020	Direction Centrale du Service de Santé des Armées
24	NCT04347382/ Paquistão	Suplemento de dieta	Grupo Nigella Sativa e Mel	Placebo	Recrutando	15 de abril de 2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
25	NCT04347239/EUA	Antirretroviral	Leronlimab	Placebo	Recrutando	15 de abril de 2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
26	NCT04346589/Itália	Imunoterapia	Anticorpos anti-coronavírus (imunoglobulinas) obtidos com plasmaférese de pacientes convalescentes	Sem comparador	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	University Hospital, Angers
27	NCT04346628/EUA	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	
28	NCT04346693/ Federação Russa		Dalargina	Tratamento padrão	Inscrição por convite	15 de abril de 2020	
29	NCT04345887/Turquia	Anti-hipertensivo	Espirinolactona	Placebo	Ainda não recrutando	15 de abril de 2020	

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[25]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-COV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ /Secretaria de Saúde Fortaleza
01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[25]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[25]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972